

Nierenfunktion

Berechnung der glomerulären Filtration (eGFR)

Die Reduktion der glomerulären Filtration korreliert mit dem Ausmaß des Nierenfunktionsverlustes. Eine chronische Niereninsuffizienz geht mit einer Verminderung der glomerulären Filtration (GFR) einher und kann durch die Clearance eines exogenen Filtrationsmarkers bestimmt werden (direkte Messung der GFR mittels exogenem Filtrationsmarker, **mGFR**). Diese Verfahren sind aufwändig. Im Routinebetrieb hat sich die Bestimmung der GFR anhand der Bestimmung eines endogenen Filtrationsmarkers wie Kreatinin oder Cystatin C im Serum und unter Anwendung von Rechenformeln bewährt. Die somit berechnete und abgeschätzte GFR wird als **eGFR** (estimated Glomerular Filtration Rate) bezeichnet.

Für die Beurteilung der Nierenfunktion ist Kreatinin der häufigste verwendete Parameter. Der Kreatininwert im Serum/Plasma dient als Grundlage zur Berechnung der glomerulären Filtration bzw. der glomerulären Filtrationsrate (GFR). In der Routine ist die Bestimmung der GFR in Form der klassischen Kreatinin-Clearance aufwendig und oft fehlerhaft, so dass alternative Verfahren entwickelt wurden. COCKCROFT und GAULT publizierten bereits 1976 eine Formel, die erstmals mit wenig Aufwand eine Einschätzung der GFR ermöglichte. In der Zwischenzeit wurden verbesserte Rechenformeln entwickelt. Für Routinezwecke haben sich die sog. MDRD und die CKD-EPI Formeln bewährt (s.u.).

Bestimmung von Kreatinin und GFR-Berechnung im Routinelabor

Kreatinin kann mit der JAFFÉ Methode oder mit einem enzymatischen Farbstest bestimmt werden (THOMAS L 2012). In der Regel kommt die JAFFÉ Methode zur Anwendung, ein kinetischer Farbstest, der am Isotopen-Verdünnungs-Massenspektrometrie-Standard kalibriert ist (NIST-Standard SRM 914). Alternativ kann das Labor auch einen enzymatischen Farbstest einsetzen, der gleichermaßen wie die JAFFÉ Methode am NIST-Standard SRM 914 kalibriert ist.

Der eGFR Wert wird wahlweise unter Verwendung von zwei verschiedenen Formeln und den von Ihnen angegebenen anthropogenetischen Patientendaten ermittelt. Die Berechnungen beziehen sich nach internationaler Übereinkunft auf den standardisierten „Normkörper“ mit einer Normalkörperoberfläche von 1.73 m²:

- MDRD-Formel (LEVEY AS et al. 2000)
- CKD-EPI Formel (LEVEY AS et al. 2009)

Im LIS sind beide Formeln hinterlegt: aus dem Kreatininwert, den Patientendaten und den in den Formeln hinterlegten Faktoren wird die GFR automatisch berechnet. Auf dem Laborbericht können beide eGFR-Ergebnisse ausgewiesen werden.

<u>Referenzwerte:</u>	Kreatinin (m):	< 1.17 mg/dL	(enzymatische Methode)
	Kreatinin (w):	< 0.95 mg/dL	(enzymatische Methode)
	Kreatinin (m)	< 1.30 mg/dL	(Jaffé Reaktion, kinet. Verfahren)
	Kreatinin (w):	< 1.02 mg/dL	(Jaffé Reaktion, kinet. Verfahren)
	eGFR (m/w):	> 60 mL/min/1.73 m ²	(mit MDRD-Formel)
	eGFR (m/w)	> 90 mL/min/1.73 m ²	(mit CKD-EPI Formel)

eGFR Rechenwerte: Nach den allgemeinen Empfehlungen werden für eGFR keine exakten alters- und geschlechtsabhängigen Referenzbereiche angegeben. Zielführend ist allein die Einteilung in GFR-Stadien gemäß KDIGO und DEGAM Leitlinien. Außerdem sollen hohe, mit der MDRD-Formel ermittelte eGFR Rechenwerte nicht mehr mit dem exakten Zahlenwert sondern nur noch als **eGFR > 60 mL** (mL/min/1.73 m²) mitgeteilt werden. Bei Verwendung der CKD-EPI Formel sind absolute Zahlenwerte bis 90 mL vertrauenswürdig, höher liegende Rechenwerte sollten nur als **eGFR > 90 ml** berichtet werden.

Methoden der eGFR-Berechnung

In der klinischen Routine wird die GFR mit der Bestimmung des endogenen Filtrationsmarkers *Kreatinin* (Kreatinin im Serum/Plasma) und anhand mathematischer Formeln ermittelt/geschätzt. Das Ergebnis wird als eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) berichtet. Die Rechenformeln berücksichtigen neben dem Kreatininwert verschiedene Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, Körperoberfläche u.a. Faktoren. Nach internationaler Übereinkunft wird bei den neueren Formeln die eGFR immer auf den standardisierten „Normkörper“ referenziert (Normkörperoberfläche von 1.73 m² und eGFR = ml/min/1.73 m²). Normierte Werte sind für die Klassifikation von Nierenfunktionseinschränkungen gemäß National Kidney Foundation/KDOQI erforderlich (GFR-Stadien G1 bis G5).

Die Berechnungsmethode sollte immer angegeben werden, ebenso ein Hinweis auf die Normierung. Zu den häufig verwendeten GFR-Formeln gehören die Berechnungsmodelle aus der MDRD-Studie und die Berechnung gemäß CKD-EPI-Gleichung der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration:

- GFR-Berechnung mittels **MDRD-Formel** (Modification of Diet Renal Disease), z.B. mit der MDRD Langformel oder neuerdings mit der vereinfachten MDRD-Kurzformel (LEVEY AS et al. 2000). Diese Kurzformel gilt nur für Personen im Alter von 18 bis 70 Jahren, außerdem ist sie für Nierengesunde und Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht evaluiert. Die MDRD-Formel ist dagegen für Patienten mit Niereninsuffizienz im Bereich unter 60 mL/min/1.73 m² gut validiert
- GFR-Berechnung mittels **CKD-EPI Formel** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Diese Formel hat gegenüber den MDRD-Formeln den Vorteil, auch bei mild und moderat eingeschränkter Nierenfunktion verwertbare Werte zu liefern. Mit der CKD-EPI Formel wird die eGFR in höheren GFR-Bereichen besser eingeschätzt als mit der MDRD-Formel. In den GFR-Stadien G3 bis G5 ergibt sich jedoch kein wesentlicher Unterschied. Die CKD-EPI Formel zeigt im kritischen Bereich eine gute Übereinstimmung mit den Referenzmethoden
- Meßparameter: Kreatinin im Serum (mg/dl), gemessen mit einem enzymatischen Farbttest oder mit einem kinetischen Farbttest basierend auf der JAFFÉ Methode und kalibriert nach dem NIST-Standard SRM 914
- Berechnung der GFR unter Angabe von Alter des Patienten (Jahre), Geschlecht (m/w) und Ethnie (Hautfarbe schwarz [ja/nein]). Die im Labor verwendeten Rechenformeln wurden nicht an Patienten über 70 Jahre evaluiert
- Link zum Online-Rechner für weitere eGFR-Berechnungen unter Verwendung verschiedener Formeln <http://www.nierenrechner.de/>

Berechnung mit MDRD und CKD-EPI Formel

Die häufig verwendete „vereinfachte MDRD-Formel“ zur Berechnung der GFR ist nicht sehr präzise. Die CKD-EPI Formel zeigt insbesondere im kritischen Bereich eine bessere

Übereinstimmung mit Referenzmethoden als die MDRD-Formel. Die DEGAM-Leitlinien haben sich nicht auf eine bestimmte Formel zur Abschätzung der GFR festgelegt. Für die Anwendung der eGFR-Formeln gilt:

- die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach alleiniger Messung des Serumkreatinins darf aufgrund extrarenaler Einflüsse auf die Kreatinin-Konzentration im Serum lediglich als eine Schätzung der GFR gewertet werden
- die MDRD-Formel ist nur an einem Kollektiv mit bekannter Nierenerkrankung evaluiert worden, daher sollte sie auch nur bei einem solchen Kollektiv angewendet werden
- MDRD und CKD-EPI Formeln sind für die GFR Berechnung bei Kindern nicht geeignet, es wird eine Cystatin C basierte eGFR Berechnung empfohlen
- für Patienten über 70 Jahre sind die MDRD und CKD-EPI Formeln unzuverlässig
- weitere wesentliche Einschränkungen sind in der Tabelle 2 *Fehlerquellen bei der eGFR-Bestimmung* nachzulesen

Zur Vermeidung von Fehleinschätzungen wird zusätzlich die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance empfohlen. Die endogene Kreatinin-Clearance ist ein Funktionstest und bestimmt die Ausscheidungsfunktion der Niere. Der Test entspricht näherungsweise der GFR.

GFR-Stadien einer Nierenfunktionseinschränkung (KDIGO)

Tab. 1: GFR-Kategorien und Klassifikation der chronischen Nierenerkrankung

GFR-Stadien *	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Klinisches Bild
G 1	≥ 90	normal oder hoch
G 2	60 – 89	leichtgradig eingeschränkt **
G 3a	45 – 59	leicht- bis mäßiggradig eingeschränkt
G 3b	30 – 44	mäßig- bis hochgradig eingeschränkt
G 4	15 – 29	hochgradig eingeschränkt
G 5	< 15	terminale Niereninsuffizienz

* aus DEGAM Leitlinien 2019, Tabelle 1: *GFR-Stadien der chronischen Nierenerkrankung*, KDIGO Leitlinien 2012 (KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes) und STEVENS PE et al. 2013. In Abwesenheit von Anhaltspunkten für Nierenschaden entsprechen GFR-Stadien G1 und G2 nicht der Definition für das Vorliegen einer Nierenerkrankung

Fehlerquellen bei der eGFR-Bestimmung

Tab. 2: Ursachen und Beispiele von Fehlerquellen zur Beachtung bei der eGFR-Bestimmung

-
- Kreatinin Bildung:
- Nicht-europäische oder afrikanische Herkunft
 - Alter < 18 Jahre oder sehr hohes Alter
 - Sehr viel oder wenig Muskelmasse (Konstitution, Bodybuilding)
 - Stark abweichende Körpermaße, z.B. Übergewicht, Kachexie

	<ul style="list-style-type: none"> – Ernährung, z.B. viel Eiweiß, Kreatin Supplemente – Muskuläre Erkrankungen, Lähmungen – Akute Veränderungen der Nierenfunktion
Tubuläre Sekretion:	– Verringert durch medikamentöse Einflüsse
Extrarenale Elimination:	– Inhibition intestinaler Kreatinin Kinase durch Antibiotika (Erhöhung von Serumkreatinin)
Kreatinin Messung:	<ul style="list-style-type: none"> – Spektrale Störquellen, z.B. Bilirubin, Medikamente – Chemische Störquellen, z.B. Glukose, Ketone
Besondere Situationen:	<ul style="list-style-type: none"> – Adipositas – Muskelatrophie, z.B. nach Schlaganfall – Amputation – Schwangerschaft

GFR mittels Cystatin C Bestimmung

Die Messung von Cystatin C ist eine Alternative zur Ermittlung der eGFR. Cystatin C wird komplett glomerulär filtriert, tubulär resorbiert und katabolisiert. Die Bildungsrate ist stabil und unabhängig von Entzündungsprozessen, Muskelmasse, Ernährungsgewohnheiten und Alter. Für die Berechnung der eGFR bei Kindern wird Cystatin C favorisiert, weil für Kinder die MDRD und CKD-EPI Formeln nicht geeignet sind.

Es sind verschiedene Formeln für die GFR-Berechnung beschrieben worden (LARSSON A et al. 2004; GRUBB A et al. 2005; HERGET-ROSENTHAL S et al. 2007; TIDMAN M et al. 2008; SCHWARTZ GJ et al. 2009; GRUBB et al. 2014). Dabei ist zu beachten, dass für die Anwendung der Formeln bestimmte Reagenzien für die Cystatin C Bestimmung vorausgesetzt werden.

Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt im Einzelfall als Alternative zur Kreatinin-Messung die Messung von Cystatin C vorzunehmen, wenn beispielsweise Gründe bestehen, die Kreatinin-basierte eGFR anzuzweifeln oder die Kreatinin Messung nicht geeignet ist:

- Früherkennung einer reduzierten Nierenfunktion, z.B. bei Diabetes mellitus
- Störung der Kreatinin Messung
- Dosisberechnung toxischer Medikamente
- Monitoring der Nierenfunktion in der Posttransplantationsphase
- ältere Personen und Kinder bei Unter- oder Übergewicht

Albuminurie als Indikator zur ergänzenden Risikoabschätzung

Ergänzend zur eGFR hat die Bestimmung der Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient) als Indikator einer Nierengewebeschädigung einen festen Stellenwert für die Beurteilung und Prognose einer chronischen Nierenschädigung. Die Bestimmung der Albumin Konzentration im Spontanurin und deren Bezug auf die Kreatinin Konzentration ist hierfür geeignet.

Diurese und Ausscheidung von Substanzgruppen unterliegen physiologischer Variabilität, aus diesem Grund sollten Albumin/Kreatinin-Quotienten mindestens zweimal bestimmt werden. Bei hoher Albuminausscheidung und gleichzeitig hoher eGFR wird die weitere Abklärung

einer Proteinurie (z.B. bei Glomerulonephritis) durch Bestimmung der Eiweißausscheidung im 24-Std.-Sammelurin empfohlen.

Literatur

- Cockcroft D.W. & Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**, 31-41.
- Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G. & Levey A.S. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* **41**, 1-12.
- DEGAM (2019) S3-Leitlinie. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. In *AWMF-Register-Nr. 053-048, DEGAM-Leitlinie Nr. 22, 2019* abrufbar unter <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>.
- Duarte C.G. & Preuss H.G. (1993) Assessment of renal function--glomerular and tubular. *Clin Lab Med* **13**, 33-52.
- Grubb A., Bjork J., Lindstrom V., Sterner G., Bondesson P. & Nyman U. (2005) A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula. *Scand J Clin Lab Invest* **65**, 153-162.
- Grubb A., Horio M., Hansson L.O., Bjork J., Nyman U., Flodin M., Larsson A., Bokenkamp A., Yasuda Y., Blufpand H., Lindstrom V., Zegers I., Althaus H., Blirup-Jensen S., Itoh Y., Sjostrom P., Nordin G., Christensson A., Klima H., Sunde K., Hjort-Christensen P., Armbruster D. & Ferrero C. (2014) Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem* **60**, 974-986.
- Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A. & Hofmann W. (2007) How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* **40**, 153-161.
- KDIGO (2013) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* **3**, 1-150.
- Larsson A., Malm J., Grubb A. & Hansson L.O. (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest* **64**, 25-30.
- Levey A.S., Atkins R., Coresh J., Cohen E.P., Collins A.J., Eckardt K.U., Nahas M.E., Jaber B.L., Jadoul M., Levin A., Powe N.R., Rossert J., Wheeler D.C., Lameire N. & Eknoyan G. (2007) Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* **72**, 247-259.
- Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., Rogers N. & Roth D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* **130**, 461-470.
- Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y., Levin A., Coresh J., Rossert J., De Zeeuw D., Hostetter T.H., Lameire N. & Eknoyan G. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* **67**, 2089-2100.
- Levey A.S., Greene T., Kusek J.W. & Beck G.J. (2000) A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* **11**, 155A.

- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F., 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. & Ckd E.P.I. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **150**, 604-612.
- NKF (2002) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**, S1-S266.
- Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F., Mak R.H., Kaskel F., Warady B.A. & Furth S.L. (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* **20**, 629-637.
- Stevens P.E., Levin A. & Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. (2013) Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* **158**, 825-830.
- Thomas C. & Thomas L. (2009) Renal failure--measuring the glomerular filtration rate. *Dtsch Arztebl Int* **106**, 849-854.
- Thomas L. (2012a) Creatinin. In *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Ed L. Thomas. Frankfurt: TH-Books pp 637-646.
- Thomas L. (2012b) Glomeruläre Filtrationsrate (GFR). In *Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. Ed L. Thomas. Frankfurt: TH-Books pp 626-630.
- Tidman M., Sjostrom P. & Jones I. (2008) A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* **23**, 154-160.